

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern (Inselspital), Schweiz

Pathomorphologie und Entstehungsfaktoren des Pankreaskarzinoms

A. Zimmermann

Schlüsselwörter: Pankreaskarzinom – Pankreastumoren – pankreatische Karzinogenese.

Key-words: Pancreatic cancer – pancreatic tumors – pancreatic carcinogenesis.

Zusammenfassung: Grundlagen: Pankreatische Neoplasmen nehmen ihren Ursprung von exokrinen und endokrinen Komponenten des Pankreas, seltener vom fibrovaskulären Stroma. Methodik: Diese Übersicht beschränkt sich auf Tumoren des exokrinen Apparats, welche mehr als 90% der Neoplasmen des Pankreas stellen.

Ergebnisse: Es werden die wesentlichen Tumortypen gemäß ihrer morphologischen Präsentation und ihrer klinischen Relevanz diskutiert, und es wird auch kurz auf seltenere neoplastische Prozesse eingegangen. Ferner werden Faktoren, die bei der Entstehung von Pankreaskarzinomen eine Rolle spielen, besprochen.

Schlußfolgerungen: Die Pathomorphologie gibt Hinweise auf die Prognose, das Erkennen von möglichen Entstehungsfaktoren kann vielleicht in Zukunft das Pankreaskarzinom verhindern.

(Acta Chir. Austriaca 1997;29:248-250)

Morphology and Pathogenic Factors of Pancreatic Carcinoma

Summary: Background: Pancreatic cancers take their origin from exocrine and endocrine components of the pancreas, less frequently from fibrovascular tissues.

Methods: In the present review, emphasis is placed on tumors of the exocrine apparatus covering more than 90% of pancreatic neoplasms.

Results: Predominant tumor types are discussed with respect to their morphology and their clinical relevance, and rare neoplastic lesions are briefly presented. In addition, factors involved in pancreatic carcinogenesis are reviewed.

Conclusions: The pathomorphology offers hints for the prognosis, the knowledge of possible carcinogenic factors may prevent pancreatic cancer in future.

Einleitung

Diese Übersicht beschränkt sich auf Neoplasien des exokrinen Apparates des Pankreas. Bestehende Klassifikationen orientieren sich nach Histogenese, biologischem Verhalten und makroskopischer Manifestation (4, 14). Hier werden die wesentlichen Tumortypen gemäß ihrer klinischen Relevanz und Präsentation diskutiert, und es wird auch kurz auf seltenere neoplastische Prozesse eingegangen.

Makroskopische und mikroskopische Pathologie von exokrinen Pankreastumoren

1. Duktales Adenokarzinom des Pankreas (DAP) und seine Varianten

Es handelt sich um ein Karzinom, das sich aus schleimproduzierenden drüsenartigen Strukturen zusammensetzt, die den Komponenten normaler Pankreasgänge ähnlich sind. Das DAP stellt 80 bis 85% der malignen pankreatischen Tumoren. Es ist in

60 bis 70% der Fälle im Pankreaskopf lokalisiert. Der Durchmesser variiert von 0,5 bis 15 cm. Für den Pathologen ist die besondere makroskopische Präsentation des DAP besonders wichtig bei Schnellschnittuntersuchungen. Das DAP zeigt sich meist als schlecht begrenzte, derbe Struktur, die durch Palpation am frischen Material häufig besser erfaßt werden kann. Manchmal weisen dilatierte Gangabschnitte in der Nachbarschaft auf den Tumor hin. Die zuverlässige makroskopische Erfassung eines DAP am frischen Resektat ist nicht nur aus Gründen eines adäquaten Samplings für die Diagnostik wichtig, sondern auch für die sofortige Asservierung von Frischmaterial für weitere, vor allem molekularbiologische Untersuchungen. Die Konsultation der Imaging-Daten durch den Pathologen anlässlich der Präparatdissektion kann sehr hilfreich sein. Histologisch liegt eine Mischung von muzinösen und gallengangsähnlichen Epithelien vor, die solide und tubuläre Verbände bilden. Eine kräftige muzinöse Komponente zeigt sich in etwa 75% der Fälle. Typischerweise produziert das DAP eine starke Stromareaktion (desmoplastische bzw. sklerosierende Adenokarzinome). Immunohistochemisch sind die Zellen des DAP immunreaktiv für die Zytokeratine 7, 8, 18 und 19, für karzinoembryonales Antigen und für das Peptide-Core-Antigen von gastrischem Muzin. Das histologische Grading des DAP ist heute standardisiert (13, 14) und richtet sich in bezug auf Grad nach der am geringsten differenzierten Tumorkomponente. Gradierungskriterien umfassen glanduläre Differenzierung, das Ausmaß von Muzinproduktion, die Zahl von Mitosen und Kernatypien.

Das DAP hat ein charakteristisches lokales Ausbreitungsmuster. Es ist durch peri- und intraneurale Invasion in mindestens 90% der Fälle charakterisiert (12, 18). Man schätzt, daß weniger als 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einen Tumor zeigen, der makroskopisch auf das Pankreas beschränkt ist. Die Identifikation des N-Stadiums hängt von einer genauen Kenntnis und einem korrekten Sampling der Lymphknoten im Lymphabflußgebiet vor allem des Pankreaskopfes ab (20). Unter den Faktoren, die potentiell das Überleben von Patienten mit DAP beeinflussen können, sind Tumorgroße, Grad und Stadium genauer analysiert worden. Es konnte dabei gezeigt werden, daß Patienten mit kleineren Tumoren (weniger als 2 cm Durchmesser) oder mit Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen eine bessere Prognose aufweisen.

Man kennt eine Reihe von Varianten des DAP mit abweichender morphologischer Präsentation. DAP, die aus gut differenzierten drüsigen Strukturen und reichlich extrazellulärem Schleim zusammengesetzt sind, werden gemäß WHO-Klassifikation als muzinöse, nichtzystische Karzinome bezeichnet. Solche Tumoren wirken auf der Schnittfläche glasig oder gelatinös. Es handelt sich um seltene Tumoren (1 bis 3% aller Pankreaskarzinome). Eine weitere Variante stellt das Siegelringzellkarzinom dar, das weniger als 1% der pankreatischen Karzinome umfaßt. Adenoquamoses Karzinome bestehen aus einer Mischung von glandulären und Plattenepithel-Komponenten. Reine Plattenepithelkarzinome sind sehr selten. Adenokarzinome, die ausschließlich aus pleomorphen großen Zellen, Riesenzellen oder Spindelzellen bestehen, werden als undifferenzierte oder anaplastische Karzinome bezeichnet. DAP können Zellelemente mit neuroendokrinen Eigenschaften aufweisen. Das gemischte duktale und endokrine Karzinom ist definiert als ein Tumor, bei welchem duktale und endokrine Zellen komplex vermischt vorliegen. Dabei sollen endokrine Elemente mindestens 30% des Tumors ausmachen. Alles spricht dafür, daß das biologische Verhalten solcher Tumoren durch die duktale Komponente dominiert wird. Es handelt sich um extrem seltene Tumoren (weniger als 1%).

2. Nichtzystische Sondertypen pankreatischer epithelialer Tumoren

Diese Gruppe umfaßt in erster Linie das Azinarzellenkarzinom, riesenzellige Karzinome und den solid-papillären Tumor.

Gemäß Definition der WHO-Klassifikation ist das seltene Azinarzellenkarzinom (AZK) ein Adenokarzinom, das aus epithelialen Strukturen besteht, die dem pankreatischen azinären Gewebe ähnlich sind. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt tiefer als beim DAP. AZK sind meist wenig differenzierte Tumoren, was die Diagnose erschweren kann. AZK können mit Polyarthrit, Hautveränderungen, Fettgewebenekrosen in der Subkutis oder im Knochenmark sowie mit thrombotischer Endokarditis assoziiert sein.

Eine kleine Gruppe pankreatischer Karzinome ist durch die Ausbildung von Riesenzellen charakterisiert (Riesenzellenkarzinome). Diese Karzinomtypen unterscheiden sich biologisch insofern vom DAP, als die Überlebenszeit in der Regel noch kürzer ist. Histologisch registriert man beim häufigeren Typ bizarre, ein- bis mehrkernige Riesenzellen, assoziiert mit spärlichen glandulären Strukturen. Der seltenere Typ ist gekennzeichnet durch eine Mischung von mehrkernigen Zellen und runden oder spindeligen Zellen (Riesenzellenkarzinom vom Osteoklastentyp). Die osteoklastenähnlichen Elemente sind immunreaktiv für leukozytäres Gemeinschaftsantigen.

Der solid-papilläre Tumor (Synonyma: Frantz-Tumor; solid-pseudopapillärer Tumor; solides und papilläres epitheliales Neoplasma; solider und zystischer Tumor; papillärer und zystischer Tumor [3, 8, 22]) ist gemäß WHO ein epitheliales Neoplasma, das aus monomorphen Zellen zusammengesetzt ist, die solide und pseudopapilläre Strukturen bilden, häufig assoziiert mit Blutungen und mikrozystischen Veränderungen. Es handelt sich um wechselnd große, in der Regel ziemlich scharf begrenzte Tumoren, die bevorzugt bei jungen Frauen auftreten. Der Tumor wächst in der Regel expansiv, und ein invasives Verhalten sowie Metastasen sind eher selten. Dennoch wird von verschiedenen Autoren dieser Tumor als pankreatisches Neoplasma mit niedrigem Malignitätsgrad eingestuft. Die Histogenese ist unklar; neben duktalem und azinären Zellen wurden auch pluripotentielle pankreatische Zellelemente als Ursprungszellen diskutiert.

Sehr seltene nichtzystische Varianten von Pankreaskarzinomen umfassen das Mikroadenokarzinom, den muzinösen Karzinoïd (Becherzellkarzinoid), das onkozytäre Karzinom, das klarzellige (hellzellige) Karzinom, Karzinome mit ziliärentragenden Zellen, das adenosquamöse Spindelzellenkarzinom, das undifferenzierte kleinzellige Karzinom und eine kleine Gruppe von in der Regel undifferenzierten, nicht klassifizierbaren Karzinomen.

3. Zystische exokrine Tumoren des Pankreas

Seröse Tumoren: Gemäß WHO ist das seröse Zystadenom ein gutartiger zystischer Tumor, der aus kubischen Epithelien mit Produktion seröser Flüssigkeit aufgebaut wird (14). Kernanomalien sind nicht oder kaum nachweisbar. Makroskopisch unterscheidet man das mikrozystische Adenom, das zahlreiche kleine Zysten und in der Regel eine zentrale, sternförmige fibröse Zone aufweist, von oligozystischen Formen mit wenigen, 1 bis 2 cm großen Zysten. Bei Vorliegen größerer Zysten wird auch der Begriff seröses makrozystisches Adenom verwendet. Das seröse Zystadenokarzinom ist ein ausgesprochen seltenes Neoplasma von eher niedrigem Malignitätsgrad.

Muzinöse Tumoren: Diese Neoplasmen können im Rahmen der Diagnostik, besonders bei Durchführung von Schnellschnitten, große Probleme im Hinblick auf ihr biologisches Verhalten bieten. Sehr selten ist das muzinöse Zystadenom, das fast ausschließlich bei Frauen vorkommt, meistens unilokulär ist, vorwiegend im Korpus und in der Kauda auftritt, und in der Regel keine Kommunikation zum Gangsystem aufweist. Histologisch handelt es sich um einen Tumor mit einem einreihigen, prismatischen schleimbildenden Epithel ohne Atypien und einem dichten perizystischen Stroma, das an Ovarialstroma erinnert. Die Abgrenzung zu Grenzfällen oder zu Karzinomen kann schwierig sein und erfordert zahlreiche Schnittpreparate.

Muzinöse zystische Tumoren mit mäßiger Epitheldysplasie werden in der WHO-Nomenklatur als Borderline-Tumoren geführt. Solche Neoplasmen, deren biologisches Verhalten schwierig abzuschätzen ist, sind uni- oder multilokulär. Die mäßige Dysplasie äußert sich in einer zellulären Pseudostratifikation mit dichter Kernlagerung, irregulären Kernen und Mitosefiguren. Auch diese Tumoren kommen fast ausschließlich bei Frauen vor. Bei eindeutigem Nachweis eines invasiven Wachstums ist die Diagnose eines muzinösen Zystadenokarzinoms zu stellen, das ebenfalls häufiger bei Frauen zu sehen ist (etwa 75% der Fälle). Die Tumoren sind in der Regel im Körper oder Schwanz des Pankreas lokalisiert. Histologisch zeigen sich alle Übergänge von gut differenziertem, schleimbildendem prismatischem Epithel bis zu papillären Karzinomstrukturen oder gar anaplastischen Komponenten. Nur eine konsequente Sampling-Strategie kann all diese Bestandteile zuverlässig erfassen.

Eine seltene Form zystischer Tumoren ist das Azinarzellenzystadenokarzinom.

Intraduktale papilläre und muzinöse Tumoren mit zystischer Gangerweiterung: Obwohl es sich hier nicht um primär zystische Neoplasmen handelt, werden diese Tumoren wegen ihres auffälligen radiologischen und makroskopischen Aspektes in diesem Abschnitt besprochen.

Gutartige, intraduktale papilläre Tumoren mit Befähigung zur Schleimbildung werden nach WHO als intraduktale papilläre muzinöse Adenome bezeichnet (14, 19). Sie finden sich meistens im Hauptgang, können jedoch auch in Sekundärgängen vorkommen. Nach der makroskopischen Präsentation unterscheidet man umschriebene Formen (Papillome) und multiple Formen. Es kann zu obstruktiver Pankreatitis kommen. Eine Sondergruppe ist charakterisiert durch die Produktion von sehr großen Muzinmengen, wobei die glykoproteinreiche Flüssigkeit durch eine manchmal erweiterte Vaterse Papille entleert wird. Die Trias von intraduktalem papillärem Wachstum, massiver Schleimproduktion und zystischer Gangdilatation hat dazu geführt, daß diese Neoplasmen als eigene klinische Entität geführt werden (intraduktal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas [21, 23, 24, 25]).

4. Intraduktale papilläre und nichtpapilläre Neoplasmen mit mäßigen bis fortgeschrittenen Epitheltypen bzw. Carcinoma in situ

Intraduktale exokrine Pankreastumoren umfassen ein breites Spektrum von Läsionen, mit unterschiedlichem intraduktalem Wachstumsmuster und unterschiedlicher Dignität. Intraduktale papilläre Tumoren mit epithelialen Anomalien werden gemäß WHO unter dem Begriff intraduktale papilläre und muzinöse Tumoren mit mäßiger Dysplasie geführt. Es bestehen eine verstärkte Kerngrößenvariation, gut sichtbare Nukleolen, eine Stratifikation der Zellen, eine irreguläre Muzinexpression und relativ häufige Mitosefiguren. Besonders anlässlich von Schnellschnittuntersuchungen kann die Erkennung von Epitheltypen schwierig sein, und auch eine Abgrenzung zu kleinen papillären Wucherungen und zu gutartigen Gangepithelhyperplasien kann in solchen Situationen zu erheblichen Problemen führen.

Bei Vorliegen deutlicher Epitheltypen spricht man von schwerer duktalem Dysplasie bzw. von Carcinoma in situ. Man registriert irreguläre epitheliale Wucherungen mit Brückenbildung und fortgeschrittene Kernanomalien mit Verlust der Kernpolarität und Auftreten zahlreicher Mitosefiguren. Die Läsion wird daher als nichtinvasives duktales Adenokarzinom eingestuft. Die Veränderungen finden sich in der Regel in mittelgroßen Gängen, und sind einer makroskopischen Erkennbarkeit sehr schwer zugänglich. Bei Schnellschnittuntersuchungen empfiehlt sich daher ein reichliches Sampling. Nicht selten sind solche Alterationen anderswo mit invasiven duktalem Adenokarzinomen assoziiert. Es sind auch multifokale Läsionen nachweisbar, was an eine multizentrische Kanzerogenese denken läßt. Für praktische Zwecke sollte eine Unterscheidung zwischen deutlicher Dysplasie und Carcinoma in situ nicht angestrebt werden, da dies sehr schwierig oder gar unmöglich ist (14).

Entstehungsfaktoren des Pankreaskarzinoms

Morphologische Übergänge von pankreatischen Alterationen mit mäßigen bis deutlichen dysplastischen Veränderungen zu In-situ-Läsionen und schließlich invasiven Tumoren lassen vermuten, daß, ähnlich wie im Gastrointestinaltrakt, eine Adenom-Karzinomsequenz auch bei exokrinen pankreatischen Tumoren vorliegen dürfte (10, 16, 17). Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß am Anfang dieses Prozesses Mutationen (vor allem mit Aktivierung von Protoonkogenen) stehen, und daß die spätere Progression des Prozesses durch verschiedene Wachstumsfaktoren, durch eine differentielle Expression von Adhäsionsmolekülen, durch Interaktionen mit der extrazellulären Matrix und durch matrixdegradierende Enzyme moduliert wird.

Unter den am besten untersuchten Protoonkogenen, die bei der Entstehung des DAP eine Rolle spielen dürften, sind in erster Linie das Ki-ras-Protoonkogen und das p53-Gen zu nennen. Alterationen des Ki-ras-Gens sind beim DAP häufig zu finden, in bis zu 85% der Fälle (11), wobei es sich meistens um Punktmutationen des Kodons 12 handelt. Interessanterweise finden sich solche Mutationen bereits in Karzinomvorstufen und in hyperplastischen Epithelveränderungen des Pankreasganges bei chronischer Pankreatitis (26, 28). Aufgrund der Beobachtung, daß Mutationen von p53 synergistisch mit Mutationen von ras in Transformationsversuchen wirken können, wurde vermutet, daß auch dieses Onkogen bei Pankreastumoren eine Rolle spielen könnte. In der Tat fand man eine p53-Überexpression bereits in In-situ-Läsionen (1), und eine Überexpression des p53-Proteins wurde kürzlich in invasiven DAP festgestellt (6). Somit bestehen gute Gründe zur Annahme, daß diese beiden Gene in der Entwicklung des DAP kooperieren. In bereits transformierten Gangepithelien des Pankreas dürften mutierte Wachstumsfaktor-Rezeptoren die Progression beeinflussen. Interessanterweise wird das Rezeptor-homolog für den epidermalen Wachstumsfaktor (Her-2/neu bzw. C-erb B-2) vorwiegend in hyperplastischen Läsionen mit oder ohne Atypien exprimiert, während eine solche Expression bei mäßig differenzierten DAP seltener, und bei wenig differenzierten DAP nicht vorliegt (5).

Eine ganze Reihe von Faktoren, die das Wachstum von Pankreaskarzinomzellen beeinflussen, oder deren Interaktion mit der Stromalen Umgebung modulieren, sind bei pankreatischen Tumoren verändert. Alterierte Wachstumsfaktoren oder deren veränderte Expression umfassen EGF, den heparinbindenden EGF-artigen Wachstumsfaktor, den insulinartigen Wachstumsfaktor I, Amphiregulin, Mitglieder der TGF-Familie und Cripto (2, 7, 9, 29, 30). Modifizierte Faktoren, die vor allem für die Stromawicklung und für die Angiogenese relevant sind, umfassen beim DAP den FGF-Typ-1-Rezeptor (15) sowie saure und basische FGF, wobei letztere mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium korrelieren (27). Was die Invasivität von DAP-Zellen anbetrifft, werden zur Zeit Aspekte der Metalloproteinasen, von Plasmin sowie Plasmininhibitoren intensiv untersucht.

Nach wie vor ungelöst ist die Frage, welche möglichen pankreatischen Stammzellen all diesen Alterationen und modifizierenden Einflüssen unterliegen.

Literatur

- (1) Barton CM, Stoddon SL, Hughes CM: Abnormalities of the p53 tumor suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991;64:1076-1082.
- (2) Bergmann U, Funatomi H, Yokoyama M, Berger HG, Korc M: Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: Evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res* 1995;55:2007-2011.
- (3) Boor PJ, Swanson MR: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1979;3:69-75.
- (4) Cubilla AL, Fitzgerald PJ: Tumors of the Exocrine Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Second series, fascicle 19. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1984.
- (5) Day JD, DiGiuseppe JA, Yeo C, Laigoldman M, Anderson SM, Goodman SN, Kern SE, Hruban RH: Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996;27:119-124.
- (6) DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, Polak M, Van den Berg FM, Allison DC, Cameron JL, Offerhaus GJA: Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994;101:684-688.

- (7) DiRenzo MF, Poulosom R, Olivero M, Comoglio PM, Lemoine NR: Expression of the met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1995;55:1129-1138.
- (8) Frantz VK: Tumors of the pancreas. In Atlas of tumor pathology VII. Fascicles 27 and 28. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1959.
- (9) Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, Kobrin MS, Tahara E, Korc M: Cripto, a member of the epidermal growth factor family, is over-expressed in human pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Int J Cancer* 1994;56:668-674.
- (10) Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsuno S, Nagura H, Takahashi T: Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans. Classification based on morphometry and multivariate analysis and correlated with positive reactions of carcinoembryonic antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:227-234.
- (11) Hruban RH, Van Mansfeld ADM, Offerhaus GJA, Van Weering DHJ, Allison DC, Goodman SN, Kensler TW, Bose KK, Cameron JL, Bos JL: K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993;143:545-554.
- (12) Kayahara M, Nagakawa T, Koniashi I, Ueno K, Ohta T, Miyazaki I: Clinicopathological study of pancreatic carcinoma with particular reference to the invasion of the extrapancreatic neural plexus. *Int J Pancreatol* 1991;10:105-111.
- (13) Klöppel G, Lिंगenthal G, von Bülow M, Kern HF: Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinicopathological correlation of 75 cases. *Histopathology* 1985;9:841-856.
- (14) Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH: In collaboration with pathologists in 7 countries: Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas. 2nd ed. World Health Organization. Berlin-Heidelberg. Springer-Verlag, 1996.
- (15) Kobrin MS, Yamanaka Y, Friess H, Lopez ME, Korc M: Aberrant expression of type I fibroblast growth factor receptor in human pancreatic adenocarcinomas. *Cancer Res* 1993;53:4741-4744.
- (16) Longnecker DS: The quest for preneoplastic lesions in the pancreas. Editorial. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:226.
- (17) Longnecker DS, Pettengill OS, Davis BH, Schaeffer BK, Zurlo J, Hong L, Kuhlmann ET: Characterization of preneoplastic and neoplastic lesions in the rat pancreas. *Am J Pathol* 1991;138:333-340.
- (18) Meduri F, Diana F, Merenda R, Losacco L, Zuin A, Cecchetto A, Gerunda GE, Neri D, Zangrandi F, Maffei-Faccioli A: Pancreatic cancer and retroperitoneal neural tissue invasion. Its implication for survival following radical surgery. *Zbl Pathol* 1994;140:277-279.
- (19) Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel G: Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic study of six patients. *Cancer* 1989;64:1329-1335.
- (20) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Mori K, Nakano T, Takeda T, Koniishi I, Miyazaki I: The pattern of lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas. A histologic study of the surgical findings in patients undergoing extensive nodular dissections. *Int J Pancreatol* 1993;13:15-22.
- (21) Nishihara K, Fukuda T, Tsuneyoshi M, Kominami T, Maeda S, Saku M: Intraductal papillary neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1993;72:689-696.
- (22) Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I: Papillary cystic tumors of the pancreas. Assessment of their malignant potential. *Cancer* 1993;71:82-92.
- (23) Santini D, Campione O, Salerno A, Gullo L, Mazzoleni G, Leone O, Martinelli G, Marrano D: Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:209-213.
- (24) Shimizu M, Manabe T: Mucin-producing pancreatic tumors: Histological review of its nosological concept. *Zbl Pathol* 1994;140:211-223.
- (25) Shyr YM, Su C, Tsay SH, Lui WY: Mucin-producing neoplasms of the pancreas: Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg* 1996;223:14-146.
- (26) Tada M, Ohashi M, Shiratori Y, Okudaira T, Komatsu Y, Kawabe T, Yoshida H, Machinami R, Kishi K, Omata M: Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease. *Gastroenterology* 1996;110:227-231.
- (27) Yamanaka Y, Friess H, Büchler MW, Beger HG, Uchida E, Onda M, Kobrin MS, Korc M: Overexpression of acidic and basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage. *Cancer Res* 1993;53:5289-5296.
- (28) Yanagisawa A, Ohtake K, Ohashi K, Hori M, Kitagawa T, Sugano H, Kato Y: Frequent c-Ki-ras oncogene activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* 1993;53:953-956.
- (29) Yokoyama M, Ebert M, Funatomi H, Friess H, Büchler MW, Johnson GR, Korc M: Amphiregulin is a potent mitogen in human pancreatic cancer cells: Correlation with patient survival. *Int J Oncol* 1995;6:625-631.
- (30) Yokoyama M, Funatomi H, Hope C, Damm D, Friess H, Büchler MW, Abraham J, Korc M: Heparin-binding EGF-like growth factor expression and biological action in human pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 1996;8:289-295.

Kongreßankündigung

16. AO-Symposium – „Zugangswege und Plattenosteosynthese“ mit praktischen Übungen

Termin und Ort: 9. bis 13. Februar 1998 – Graz.

Organisation: Dr. W. Grechenig, Universitätsklinik für Unfallchirurgie, Auenbruggerplatz 7a, A-8036 Graz.

Tel. +43/ 316/385 DW 3547 (Frau Bloder oder Frau Greiner).
Fax DW 3582.